

Медицинские аспекты здоровья женщины Медичні аспекти здоров'я жінки

Журнал для врача-практика

Учрежден в июле 2006 г.

Периодичность издания — 10 выходов в год

Журнал представлен в базе данных «Научная периодика Украины» и индексируется Google Scholar

№ 3 [89] 2015

Содержание

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Порушення статевого розвитку у дівчаток**
І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, В.Ф. Петербурзька 5
- Актуальные вопросы детской гинекологии**
Обзор конференции
Е.П. Гнатко, А.И. Чубатый, М.Ю. Сергиенко, Э.Б. Яковлева,
Л.В. Желтоноженко, Н.К. Силина, И.В. Гаврилова,
И.В. Бачинская 12
- Проблемы гинекологической патологии подростков**
Е.П. Гнатко, М.А. Михайлюта, А.И. Чубатый 24
- Эффективность лазеромагниторефлексотерапии**
в комплексе с препаратом лонгидаза в лечении
хронических сальпингоофоритов
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян 49
- Ингибиторзащищенные антибиотики — значимая веха**
в лечении инфекционных заболеваний. 56
- Ультразвуковая диагностика состояния**
лонного сочленения у женщин
Л.С. Логутова, М.А. Чечнева, С.Н. Лысенко,
Н.Ю. Черкасова 63

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

- Заместительная гормональная терапия**
в периоде менопаузы и риск развития рака яичников. 43
- Рак яичников: современное состояние проблемы**
О.И. Полунченко, И.Н. Рудык, А.С. Шатковская,
Л.Н. Брындикив, Т.В. Закрыжевская 59

КОНТРАЦЕПЦИЯ

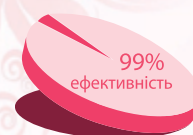
- Применение комбинированных пероральных контрацептивов**
для сохранения репродуктивного здоровья женщины
П.Н. Веропотвелян, В.В. Радченко, Т.Л. Железякова,
С.А. Журавлева, Н.С. Ельчанинова 28
- Подводные камни современной контрацепции:**
фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения
В.Н. Шишкова 35

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

- Петру Миколайовичу Веропотвеляну — 85!** 55
- Дайджесты** 23, 27, 42, 46, 54, 68
- Анонс** 48

ФАРМАТЕКС

французский контрацептив
з доведеною ефективністю



Метааналіз²

- 15 клінічних досліджень, проведених у Європі
- 3037 жінок/ 32218 циклів



Індекс Перля $\leq 1^1$

Виключно місцева дія

- не впливає на гормональний фон
- не проникає у кров та грудне молоко
- застосування можна припинити в будь-який момент

Застосування Фарматекс особливо доцільне:

- при наявності протипоказань до використання КОК або ВМС;
- у післяпологовий період та у період годування груддю;
- при необхідності епізодичного запобігання вагітності;
- при застосуванні пероральної контрацепції, якщо жінка забула вчасно прийняти таблетку;
- як допоміжний засіб при бар'єрній контрацепції

ВАГІНАЛЬНІ ТАБЛЕТКИ



- ♥ Контрацептивний ефект настає через 10 хвилин і діє 3 години

через 10 хвилин

1
3 години

Найбільш рекомендовано при надмірній секреції піхви

ВАГІНАЛЬНІ СВІЧКИ



- ♥ Контрацептивний ефект починається через 5 хвилин і діє 4 години

через 5 хвилин

1
4 години

Рекомендовано як при сухості, так і при нормальній секреції піхви

ВАГІНАЛЬНИЙ КРЕМ



- ♥ Контрацептивний ефект починається відразу після введення й продовжується 10 годин

негайно

10 годин

Зволожуюча форма

Особливості застосування

Для усіх форм Фарматекс: Одразу після статевого акту допускається тільки зовнішній туалет статевих органів чистою водою. Діюча речовина Фарматекс руйнується милом. При повторному статевому акті обов'язково вводити нову дозу Фарматекс. Усі форми Фарматексу мають емульсійну основу, тому їх можна використовувати з презервативом в якості додаткового захисту.

¹ Інструкція до застосування препарату Фарматекс.

² MARMON D. Spermicidal intravaginal contraception. Gynecologie, Obstet & Fertil. 2001; 29: 705-713



Представництво «Лабораторія Іннотек Інтенасьйональ»
Київ 01001, вул. М. Житомирська, 6, тел.: (044)278-06-38

* Матеріал є спеціалізованим і адресований фахівцям охорони здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної у цьому виданні або при поширенні матеріалу на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» №32223/01 від 25.06.1993 р. »



Редакционная коллегия

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

ООО «Медицинские аспекты
здоровья человека»

Генеральный директор

Анастасия Чаплыженко

Отдел рекламы

Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор

Мария Арефьева
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Марина Малей
Виктория Лисица

Литературные редакторы

Алла Яворская
Ирина Волощук

Дизайн/верстка

Олег Чернявский

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки

(044) 364-40-29
ragubec@id-zu.com




Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 19.05.2015

Заказ № 19/05

Печать — ООО «Принтинг
Индастри», ул. Короленковская, 4
г. Киев, 01033

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен,
географических названий и иных сведений
отвечают авторы. Материалы с пометкой  публикуются на правах рекламы.
Пометка  используется для публикаций
рекламного характера, содержащих
информацию о медицинских лабораториях,
услугах медицинских клиник, медицинской
аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных
средствах, которые не внесены в перечень
запрещенных к рекламированию.
Публикации с пометкой  содержат информацию
о лекарственных средствах и предназначены для
медицинских и фармацевтических работников.
Правовой режим информации, изложенной
в этом издании или предоставленной для
распространения на специализированных
мероприятиях по медицинской тематике, в
первую очередь определяется Законом Украины
от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных
средствах». Ответственность за содержание
рекламных и информационных материалов
несут лица, подавшие указанные материалы
для размещения в издании.
Перепечатка материалов допускается только
с разрешения редакции.
Защищено авторским правом.
Рукописи не возвращаются.

Адрес редакции:

03035, г. Киев,
ул. Механизаторов 2
тел.: (044) 364-40-22

© Иванченко И.Д., 2006.

Бенюк Василий Алексеевич

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3
НМУ им. А.А. Богомольца

Венцовский Борис Михайлович

член-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца

Веропотвелян Петр Николаевич

к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом
патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр
медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Веропотвелян Николай Петрович

к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики
и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Гнатко Елена Петровна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2
НМУ им. А.А. Богомольца

Давыдова Юлия Владимировна

д.мед.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и
постнатальной реабилитации Института педиатрии,
акушерства и гинекологии НАМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна

заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор
кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии
ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Дубоссарская Юлианна Александровна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии
и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна

д.мед.н., заведующая отделением патологии беременности и родов
Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Калужная Лидия Денисовна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Князькова Ирина Ивановна

д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины № 1 и клинической
фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Кондратюк Валентина Константиновна

д.мед.н., главный научный сотрудник отделения планирования семьи Института педиатрии,
акушерства и гинекологии НАМН Украины

Кузнецов Валерий Николаевич

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна

д.мед.н., профессор, заведующая отделом геномики человека
Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич

член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., профессор,
заведующий кафедрой диabetологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Медведь Владимир Исаакович

член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней
патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Поворознюк Владислав Владимирович

д.мед.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-
двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

Смолянка Иван Иванович

д.мед.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее
реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна

член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующая отделом эндокринной
гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии
НМАПО им. П.Л. Шупика,

Шуныко Елизавета Евгеньевна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика



Применение комбинированных пероральных контрацептивов для сохранения репродуктивного здоровья женщины

П.Н. Веропотвелян¹, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; В.В. Радченко²; Т.Л. Железякова³; С.А. Журавлева¹; Н.С. Ельчанинова⁴

¹«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²ФПО «Днепропетровская медицинская академия», г. Кривой Рог

³Управление здравоохранения, г. Кривой Рог

⁴Многопрофильный медико-диагностический центр, г. Кривой Рог

Представлены современные взгляды на роль гормональной контрацепции, назначаемой с контрацептивной и лечебной целью. Рассмотрены особенности назначения различных по гестагенному компоненту комбинированных оральных контрацептивов. Такие лекарственные препараты, в состав которых входит гестоден, отличаются хорошей переносимостью и оптимальным контролем менструального цикла, что позволяет широко их применять в качестве средства первого выбора в общей популяции женщин. Их использование при совместном принятии решения врача и пациентки является залогом успешного и безопасного метода контрацепции.

Ключевые слова: репродуктивная функция, регулирование рождаемости, гормональные контрацептивы, этинилэстрадиол, гестоден.

Репродуктивное здоровье является фактором национальной безопасности, критерием эффективности социальной и экономической политики государства, поскольку от его уровня зависит здоровье человека на всех этапах жизни. В сохранении репродуктивной функции неотъемлемая роль отводится комбинированной оральной контрацепции, которая, к сожалению, нередко недооценивается. Особенно это актуально для женщин репродуктивного возраста с регулярными менструальными циклами (МЦ).

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) относятся к наиболее изученному классу лекарственных препаратов. Следует отметить, что согласно данным мировой статистики, примерно 10% молодых женщин обращаются к врачу по поводу нежелательной беременности. Более половины из них прерывают беременность,

что в 50% случаев сопровождается осложнениями и влияет на уровень материнской смертности [9].

Сложившаяся демографическая ситуация в Украине, значительное ухудшение соматического здоровья женщин, изменения клинической картины различных заболеваний гениталий отрицательно сказываются на состоянии репродуктивной функции женщины. Все вышеизложенное, а также негативные последствия искусственного прерывания нежелательной беременности обуславливают необходимость назначения КОК не только с контрацептивной, но и с лечебной целью: при дисфункциональных маточных кровотечениях, дисменорее, гиперполименорее, предменструальном синдроме, овуляторной боли, синдроме поликистоза яичников, железодефицитной анемии, диффузных формах фиброзно-кистозной мастопатии и проявлениях гиперандрогении (гирсутизм, угревая сыпь, себорея).



При этом чаще всего применяют низко- и микро-дозированные препараты с минимальными побочными эффектами [1, 7].

Практическому врачу необходимо помнить, что аборт, проведенный у пациенток с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом, имеет более плачевные последствия, чем у женщин с нормальной массой тела [30].

Назначая пациенткам конкретный метод предохранения от беременности, следует руководствоваться медицинскими критериями приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ и Украины. Согласно критериям приемлемости ВОЗ, применение КОК у женщин с избыточной массой тела при величине индекса массы тела (ИМТ) 25,0-30,0 не ограничено, а у женщин с ИМТ > 30,0 соответствует II категории приемлемости.

При выборе определенного КОК у данной категории пациенток необходимо, с одной стороны, учитывать этиопатогенетические особенности формирования избыточного веса, а с другой — механизм действия компонентов контрацептива на ключевые звенья липогенеза.

Тревогу вызывает тот факт, что девушки-подростки плохо осведомлены в вопросах полового воспитания и контрацепции. Зачастую в своем окружении они получают недостоверную или откровенно вредную информацию, что способствует формированию определенных негативных репродуктивных установок. Следует отметить, что у женщин средний возраст вступления в брак и рождения первого ребенка увеличивается, все больше отдаляясь от среднего возраста первого полового контакта.

Наступление беременности в период начала сексуальных взаимоотношений у девушек-подростков, как правило, не входит в планы. Молодые женщины разочарованы тем, что недостаточно осведомлены о методах контрацепции, а средний возраст начала их применения на несколько лет отстает от среднего возраста первого полового акта. Результатом такого репродуктивного поведения становятся личные трагедии нежелательных беременностей и их прерываний, социальные проблемы, рост материнской заболеваемости и смертности, увеличение количества бесплодных браков, снижение репродуктивного потенциала общества в целом [9].

По мнению ряда исследователей [3, 8, 10], гинекологическая и соматическая заболеваемость девушек-подростков и молодых женщин, формирующих репродуктивный потенциал, повышается независимо от наличия/отсутствия аборта в анамнезе. Так, за последние десять лет доля абсолютно здоровых девушек-подростков в целом снизилась с 28,3 до 6,3%. Последствия искусственного

аборта только усугубляют и без того непростую ситуацию как у подростков, так и у женщин более старшего возраста.

Неблагоприятные исходы искусственного прерывания беременности и общая негативная тенденция ухудшения здоровья у лиц детородного возраста повышает значимость грамотного внутрисемейного регулирования рождаемости и рекомендации надежных и безопасных методов предохранения от беременности. Е. Laumann et al. указывают, что методы контрацепции, снижающие половую функцию, могут привести к так называемым сексуальным дисфункциям у женщин, что является неприемлемым [11].

Следует помнить, что сексуальная функция женщины по своей природе многогранна. Она определяется суммой многих психоэмоциональных факторов, таких как степень социального комфорта, состояние соматического и гинекологического здоровья в различные возрастные периоды жизни и даже в разные фазы МЦ [4].

Назначение КОК в каждом конкретном случае должно быть индивидуальным, с учетом данных клинического анамнеза и результатов обследования.

Мировой опыт доказывает эффективность применения контрацепции в снижении частоты абортов. Так, согласно данным Института Гутмахера (США), распространение противозачаточных средств снизило число абортов с 45,5 млн в 1995 г. до 41,6 млн в 2003 (Sedgh G. et al., 2012). Кроме того, контрацепция имеет явную экономическую целесообразность. Примером могут служить проведенные в Нигерии исследования, результаты которых свидетельствуют, что затраты на лечение осложнений аборта составили примерно 19 млн долл. США, в то время как стоимость необходимой контрацепции равнялась бы 4,8 млн долл.

Как известно, использование контрацепции позволяет снизить материнскую и детскую смертность на 25-50%. Одним из механизмов действия КОК является торможение в гипоталамусе секреции гонадотропин-рилизинг гормона, что приводит к блокаде выработки гонадотропинов гипофизом и к подавлению овуляторной функции яичников. В ходе исследований установлено, что контрацептивный эффект КОК в основном определяется гестагенным компонентом. При этом этинилэстрадиол (ЭЭ) потенцирует действие гестагена, вызывает незначительную пролиферацию эндометрия, предотвращая менструальные кровянистые выделения.

В настоящее время с целью контрацепции используются КОК, содержащие 20; 30 и 35 мкг ЭЭ. Препараты, содержащие 20 мкг ЭЭ, называют микродозированными, 30 и 35 мкг — низкодозированными. В качестве эстрогенного компонента



в состав КОК также включают 17 β -эстрадиол или эстрадиола валерат — аналоги натурального эстрадиола.

В экономически развитых странах сформировалось благоприятное отношение к контрацепции как к средству повышения сексуальной раскрепощенности женщин. Вследствие этого многодетность сменилась малодетностью, а уровень использования противозачаточных средств достиг 52-77% [10]. В мусульманских странах применение контрацептивных методов вступает в противоречие с религиозными и/или идеологическими нормами [9].

В Европе среди методов контрацепции наиболее широко используются гормональные противозачаточные средства. Так, например, только в пяти европейских государствах КОК применяют 22 млн женщин репродуктивного возраста [10]. При этом частота использования этого метода в отдельных регионах значительно отличается. Так, согласно данным D. Cibula, за 2006-2007 гг. при одинаковом среднем возрасте вступления в сексуальные отношения (16,5-18,5 лет) применение любой контрацепции девушками во время первого полового акта составляет от 76-72% в Германии и Франции, до 20-41% в Чехии, странах Балтии, России и Украине [12].

Наиболее популярным методом предохранения от беременности является использование оральных контрацептивов, которое весьма различно в зависимости от региона. Так, во Франции этот метод применяют 49% женщин, в Чехии 40%, в Испании, странах Балтии, России, Украине только 15-18%.

Во многих странах доля женщин раннего и позднего фертильного возраста (15-49 лет), не использующих никаких методов контрацепции, составляет от 21 до 30%. При этом в Украине, странах Балтии и России отсутствие применения контрацепции или использования малоэффективных ее методов отметили 53; 50 и 57% женщин соответственно. Приведенные показатели для нашей страны важны прежде всего тем, что демонстрируют недостаточно эффективное консультирование (особенно молодых семей) касательно вопросов регулирования рождаемости. Это отчасти обусловлено низкой информированностью как населения, так и самих врачей относительно свойств противозачаточных средств, их потенциальной пользы и возможных побочных эффектов.

Решающее слово в вопросе планирования или предупреждения беременности, как и в выборе конкретного средства контрацепции в большинстве случаев остается за пациенткой. Хотя информация относительно противозачаточных методов представлена во многих средствах массовой информации, ведущая роль в консультировании по выбору контрацептива, безусловно, принадлежит врачу [12]. При этом L. Lopez et al. [13] отмечают, что как ни парадоксально, медицинское

консультирование менее всего нацелено на поиск наиболее надежного и приемлемого средства контрацепции, часто ограничиваясь решением вторичных задач.

В Украине общепринятым является то, что выбор контрацептивного средства всегда остается за врачом акушером-гинекологом.

Врач в полной мере должен осознавать ответственность за выбор метода контрацепции и хорошо ориентироваться в особенностях разных способов планирования семьи.

Это в первую очередь относится к гормональной контрацепции, которая при правильном назначении обладает целым рядом преимуществ: от высокой противозачаточной эффективности до лечебных опций.

Согласно результатам исследования [14], гормональная контрацепция сохраняет позиции наиболее популярного метода предохранения от беременности, в рамках которого в мире чаще всего выбирают КОК.

Преимущества КОК определяются высокой надежностью, приемлемостью, быстрой обратимостью действия и дополнительными неконтрацептивными свойствами. Частота наступления беременности при приеме КОК составляет 60-80 случаев на 1000 пациенток в год, из которых лишь одна беременность является следствием недостаточного контрацептивного эффекта препарата («ошибка метода»), а остальные наступают из-за неправильного приема КОК («ошибка пользователя»). Способность к зачатию восстанавливается сразу после отмены КОК, фертильность достигает популяционного значения (85% вероятность наступления беременности в течение года) примерно через 4-6 мес после прекращения использования метода [9].

Стандартным режимом применения КОК является прием 1 таблетки в сутки в течение 21 дня в одно и то же время (вечером) после еды с последующим 7-дневным перерывом, во время которого, как правило, начинается менструальноподобное кровотечение. Прием начинается с 1-го дня цикла, начало приема таблеток с каждой последующей упаковки определяется окончанием 7-дневного интервала.

У подавляющего большинства пациенток, принимающих КОК, не наблюдается рост фолликулов и повышение в связи с этим концентрации эстрадиола в перiovуляторный период. Отсутствие овуляции и формирование желтого тела также обеспечивают низкую концентрацию эстрадиола в крови и во вторую половину МЦ. Его среднее содержание в течение всего цикла находится в пределах, характерных для ранней фолликулярной фазы.

По данным R. Song, R. Santen [5], незначительная активизация овариальной функции может



наблюдаться в период 7-дневного перерыва в приеме КОК, что подтверждается результатами гормонального и ультразвукового исследований. Регресс фолликулов, вступивших в рост в этот период, наступает в большинстве случаев через неделю от начала регулярного приема контрацептива.

Несмотря на то что применение КОК по стандартной схеме напоминает МЦ пациентки, кровотечение отмены является реакцией, вызванной перерывом в приеме препарата, не имеет физиологического обоснования и не обладает положительным влиянием на здоровье женщины. При необходимости отсрочки менструальноподобного кровотечения прием следующей упаковки монофазного КОК следует начать без 7-дневного перерыва. Наиболее распространенным является трехцикловый режим, т.е. прием 63 таблеток монофазного КОК с последующим 7-дневным перерывом.

Приверженность женщин к контрацептивному методу зависит не столько от его надежности, сколько от переносимости и ряда других факторов, определяющих его приемлемость.

C. Westhoff et al. [15] сообщают, что субъективная оценка переносимости гормональной контрацепции значительно влияет на продолжительность ее применения. В особенности это касается молодых женщин (до 25 лет), около 60% которых отказываются от приема КОК в течение первых 6 мес. Распространенность применения КОК среди женщин в США составляет 28%, однако длительно (более 6 мес) их продолжают использовать только 29% всех респондентов [16]. Такие побочные эффекты, как мастодиния, головная боль, тошнота, изменения настроения, плохой контроль МЦ, которые отмечаются в первые 3-4 мес приема КОК, являются причинами отказа от гормональной контрацепции. В большинстве случаев при продолжении использования данных препаратов эти побочные эффекты регрессируют самостоятельно, без применения других лекарственных средств. Однако пациентки, особенно молодого возраста, не всегда готовы мириться даже с временными неудобствами, предпочитая менять противозачаточный метод или вовсе отказываться от эффективной контрацепции.

Данные литературы свидетельствуют, что часть побочных эффектов и некоторые осложнения при приеме гормональных контрацептивов обусловлены эстрогенным компонентом. Поэтому эволюция КОК шла по пути снижения дозы ЭЭ. Полное исключение эстрогенного компонента из контрацептивов значительно снижает приемлемость метода, так как МЦ на фоне применения чисто прогестиновых препаратов теряет свою предсказуемость, что особенно важно для молодых пациенток.

В то же время качество контроля цикла снижается прямо пропорционально при снижении дозы эстрогенного компонента. Таким образом, возрас-

тает значимость свойств прогестина — биодоступность и выраженность прогестагенного влияния на эндометрий, что позволяет стабилизировать тканевые сосудистые реакции. Однако и прогестины не лишены недостатков. Их побочные эффекты обусловлены частичной активацией рецепторов других стероидных гормонов. Поэтому еще одним направлением эволюции КОК стало повышение селективности гестагенов. Одновременно оценивались терапевтические возможности прогестинов в связи с их влиянием на другие органы и ткани.

Как отмечают A. Schindler et al. [17], в результате продолжающегося поиска новых молекул на сегодняшний день гормональные контрацептивы представлены широким спектром препаратов. В качестве прогестинов в них включены производные 17 α -гидроксипрогестерона (хормадина ацетат, ципротерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат), 19-норпрогестерона (номегэстрола ацетат), 19-нортестостерона (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат, диеногест) и спиронолактона.

Следовательно, на основании информации, полученной по результатам опроса пациентки, руководствуясь ее пожеланиями и не забывая, что субъективная переносимость определяет приверженность методу, врач может помочь женщине выбрать препарат с максимально положительными и минимально негативными свойствами в каждом конкретном случае.

Механизм действия прогестинов определяется его фармакокинетикой и способностью связываться с теми или иными рецепторами стероидных гормонов. Доказано, что активность прогестинов зависит от их абсорбции, метаболизма в желудочно-кишечном тракте и печени (эффект первичного пассажа), распределения и сохранения в жировой и других тканях, связывания с протеинами, инактивации и конъюгации. Стабильная концентрация гормона в плазме крови обеспечивает стойкое подавление овуляции и хороший контроль МЦ, которые возможны при высокой (в идеале 100%) биодоступности, в частности свойственной левоноргестрелу, гестодену и некоторым другим прогестинам. В целом, фармакологические эффекты прогестинов представлены прогестагенной, андрогенной, антиандрогенной, антимицералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью [17].

Действие прогестагенов обусловлено сродством к рецепторам прогестерона, в результате чего в эндометрии происходит секреторная трансформация и децидуализация, а в отношении гипоталамо-гипофизарной системы — антигонадотропный эффект.

Известно, что прогестины различаются по выраженности гестагенной (способности к секреторной трансформации эндометрия или антипролиферативному действию) и антигонадотропной



(способности подавлять овуляцию) активности. В этом плане на фармацевтическом рынке наиболее сильным прогестагенным эффектом из имеющихся КОК обладают препараты II (содержащие левоноргестрел) и III поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат). Однако дезогестрел и норгестимат уступают левоноргестрелу и гестодену по уровню биодоступности.

В своей работе R. Kulier et al. [18] отмечают, что выраженность прогестагенной активности особенно важна при необходимости обеспечить хороший контроль межменструальных кровотечений. Побочные андрогензависимые эффекты КОК чаще всего обуславливают угревую сыпь, жирную себорею и изменения метаболизма, не имеющие клинического значения у здоровых женщин. Согласно большинству исследований, андрогенная активность прогестинов обусловлена их способностью взаимодействовать с рецепторами андрогенов, а также вытеснением тестостерона из соединения с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). В разной степени она свойственна представителям производных 19-нортестостерона. К I поколению КОК относятся высокоандрогенные прогестины (норэтистерон, линестренол, этинодиола ацетат); к II — прогестины с умеренной андрогенной активностью (норгестрел и левоноргестрел) и к III поколению — прогестины с низкой андрогенностью (гестоден и дезогестрел). При этом наличие эстрогенного компонента в комбинированных препаратах снижает вероятность андрогензависимых реакций благодаря эстрогензависимому повышению уровня ГСПС.

V. Konovalov, I. Kuznetsova [9] в своей работе показали, что дополнительный эффект снижения интенсивности стероидогенеза в яичниках приводит к тому, что КОК, содержащие прогестины с умеренной или низкой андрогенностью, обладают скорее позитивным, чем негативным влиянием на кожу и могут использоваться в лечении угревой сыпи, несмотря на то что уступают по терапевтическому потенциалу КОК, содержащим антиандрогенные прогестины (ципротерон, хлормадон, дроспиренон). Исследователи [9] указывают, что антиминералокортикоидная активность важна с точки зрения переносимости контрацепции, потому что многие побочные реакции, возникающие при приеме КОК, в т.ч. небольшая прибавка в весе и мастодиния, связаны с задержкой жидкости в результате эстрогензависимой активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Гестоден обладает слабым антиминералокортикоидным эффектом, что не позволяет ожидать от КОК с этим прогестином лечебного эффекта в отношении, например, предменструального синдрома. Гестоден в составе КОК определяет ряд преимуществ перед другими представителями 19-нортестостеронового ряда: при необходимости хорошего контроля цикла этот прогестин обе-

спечит стабильность эндометрия, как и все нортестостероиды, но при отсутствии (или минимальной выраженности) побочных эффектов, связанных с задержкой жидкости.

Таким образом [19], предлагая гормональную контрацепцию пациентке, не нуждающейся в дополнительных терапевтических эффектах, или учитывая необходимость хорошего контроля цикла, практическому врачу следует помнить, что КОК с гестоденом относятся к препаратам с оптимальной переносимостью. Последнее определяет высокую приверженность к использованию метода.

По мнению J. Hochel et al. [20], у гестодена нет специфических свойств, определяющих особые преимущества для КОК, в состав которых он входит. Но в то же время для большинства женщин репродуктивного возраста, нуждающихся в контрацепции, нет необходимости в назначении КОК с лечебной целью. Кроме того, неоспоримым аргументом в пользу гестодена является множество проведенных исследований по этому препарату и длительное пребывание на фармацевтическом рынке. Первые публикации по применению гестоденсодержащих КОК появились более 22 лет назад, тем не менее и сейчас создаются новые препараты, в состав которых входит этот прогестин.

Согласно выводам экспертов ACOG (2010), препараты, содержащие комбинацию ЭЭ и гестодена, обладают положительными непротивопоказательными свойствами, которые характеризуют группу лекарственных гормональных противозачаточных средств в целом [21]. Такие положительные свойства позволяют использовать КОК с дополнительными лечебными и профилактическими целями у пациенток, нуждающихся в контрацепции. Они показаны женщинам при необходимости регуляции МЦ, уменьшения менструальной кровопотери, снижения риска железодефицитной анемии при тяжелых менструальных кровотечениях, купирования менструальной боли [22].

В своих исследованиях R. Dmitrovic et al. [23] пришли к выводу, что микродозированный КОК с 75 мкг гестодена хорошо зарекомендовал себя в лечении первичной дисменореи. При этом авторы исследования отмечают высокую эффективность и хорошую переносимость контрацептива как в стандартном, так и в пролонгированном режиме приема. По их мнению, в пролонгированном режиме принимать этот КОК могут и здоровые женщины с целью самостоятельного контроля количества и времени менструаций. Кроме того, его применение способствует повышению эффективности лечения предменструального синдрома.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что КОК широко применяются при различных заболеваниях, связанных с гиперандрогенией, независимо от причины андрогенного избытка. Это обусловлено их способностью положительно влиять на течение



андрогензависимых дермопатий. Учеными также доказано положительное влияние КОК на минеральный обмен и плотность костной ткани в перименопаузе [23, 24].

В 2013 г. в публикации A. Schindler et al. [25] отмечено еще одно благоприятное влияние КОК — его прием сопровождался снижением риска воспалительных заболеваний органов малого таза в два раза. Это объясняется влиянием прогестагенного компонента на цервикальную слизь, что затрудняет восходящее проникновение патогенных микроорганизмов в матку и маточные трубы. Автор отмечает, что монофазные КОК снижают риск появления кист желтого тела и фолликулярных кист.

Следует отметить недооцененность врачами и практическое отсутствие информации у пациенток касательно потенциала КОК в снижении риска онкологической патологии. Так, в работах M. Vessey, R. Painter [26] указывается, что применение КОК значительно снижает риск рака эндометрия (отношение шансов [ОШ] 0,57; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,43–0,76). Этот эффект отмечается уже при 6-месячном приеме КОК и сохраняется в течение 5–15 лет после отмены контрацепции [27]. Ученые доказали, что включение овуляции и снижение продукции эстрогенов в процессе фолликулогенеза предохраняет яичники от развития карциномы, риск которой снижается в среднем на 27% (ОШ 0,73; 95% ДИ: 0,66–0,81) [28]. При этом степень редукции напрямую зависит от продолжительности использования КОК, достигая 50% после 4 лет их применения. Использование гормональных контрацептивов снижает также и риск колоректального рака.

P. Hannaford et al. [29] полагают, что защитный эффект КОК в отношении матки и яичников наиболее выражен у нерожавших пациенток и сохраняется продолжительное время после прекращения приема препаратов. Необходимо акцентировать внимание практического врача на том, что контрацептивные эффекты КОК в силу необходимости длительного периода наблюдения доказаны пока только для препаратов I–III поколения, в число которых входит и КОК с гестоденом. Результаты проведенного обзора литературы [28] свидетельствуют, что профилактическая польза КОК настолько велика, что применение этой группы препаратов всерьез рассматривалось в качестве метода снижения заболеваемости раком яичников у пациенток, не нуждающихся в предохранении от беременности.

Окончательное решение не было принято ввиду неблагоприятного профиля сердечно-сосудистых рисков при применении КОК.

Как указывает ряд авторов, сердечно-сосудистые осложнения комбинированной гормональной контрацепции являются единственным не-

гативным аспектом ее использования, однако этот риск не следует преувеличивать [9, 29]. Установлено, что артериальные и венозные тромбоэмболии на фоне приема комбинированных гормональных препаратов наблюдаются у пациенток, имеющих исходно высокий сердечно-сосудистый риск: курение в возрасте старше 35 лет, сахарный диабет с ангиопатиями, морбидное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, мигрень с аурой, наследственные тромбофилические состояния.

Согласно выводам B. Stegeman et al. [6], риск венозной тромбоэмболии повышается в 4 раза у пациенток, принимающих комбинированные контрацептивы. Однако разные комбинации имеют различную степень повышения риска. Авторы [6] отмечают, что согласно недавно опубликованному метаанализу, наиболее высокий риск представляет прием КОК, содержащих 50 мкг ЭЭ и левоноргестрел; сопоставимый риск — при приеме препаратов, содержащих 30–35 мкг ЭЭ в сочетании с дроспиреноном, ципротероном и дезогестрелом. Наиболее низкий риск отмечен при применении комбинации 20 и 30 мкг ЭЭ с гестоденом.

Следует обратить внимание, что частота сердечно-сосудистых осложнений при использовании КОК (3,5 на 1000 пациенток) значительно ниже, чем при беременности (5,9 на 1000 пациенток) или у курящих женщин любого возраста.

Практический врач обязан предоставить пациентке достоверную информацию о пользе и риске применения КОК. Таким образом, с одной стороны, благодаря появлению современных противозачаточных средств многие из тех, кто ранее не пользовался тем или иным методом контрацепции, могут задуматься и пересмотреть свое отношение к этому. С другой стороны, сведения о возможных осложнениях контрацепции, полученные от практического врача, с одновременным объяснением, что пациентка не входит в группу риска по этим осложнениям, повышает степень доверия к своему доктору и приверженность женщины к рекомендованному ей контрацептивному методу.

Проведенная врачом консультация является ключевым элементом качественного подхода как в начале использования контрацептивных средств, так и при последующих контрольных обращениях пациенток. Это помогает им не только планировать деторождение, но и решать вопросы профилактики инфекций, передающихся половым путем, включая ВИЧ.

Безусловно, выбор метода контрацепции остается за женщиной, однако этот выбор не должен быть отдан ей на откуп. Только совместное решение доктора и пациентки является залогом успешного и безопасного метода контрацепции.



Список использованной литературы

1. Birkenmeier G. Targetting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha 2-macroglobulin. *Mod Asp Immunobiol* 2001; 2: 32-36.
2. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: WHO; 2009. Available at: http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/family_planning/9789241563888/en/index.html.
3. Зарічанська Х.В., Антонюк М.І., Ємець Н.О. Консультування підлітків з питань контрацепції // *Здоров'я жінки*. — 2014. — № 6 (92). — С. 153-157.
4. Ромашенко О.В. Влияние гормонов на сексуальную функцию женщины / О.В. Ромашенко // *Здоровье мужчины*. — 2005. — № 2. — С. 16-20.
5. Song R.X.-D., Santen R.J. Membrane Initiated Estrogen Signaling in Breast Cancer. *Biol Reprod* 2006; 75: 1: 9-16.
6. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R., van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Stijnen T., Dekkers O.M. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *Br.Med. J.* 2013; 347: f5298.
7. Kuznetsova I.V., Konovalov V.A. The use of combined oral contraceptives containing levonorgestrel, in the regulation of the menstrual cycle. *Gynecology* 2009; 11: 3: 23-26.
8. Uvarov E.V. Medical and social aspects of reproductive health of modern Russian girls. *Reproductive health of children and adolescents* 2006; 4: 10-5.
9. Konovalov V.A., Kuznetsova I.V. Combined oral contraception as method of maintenance of reproductive health // *Obstet. Gynecol.* 2014; 12: 42-47.
10. Skouby S.O. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur.J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2010; 15 (Suppl. 2): S42-S53.
11. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. Sexual dysfunctions in the United States // *JAMA*. — 1999. — Vol. 281. — P. 198.
12. Cibula D. Women's contraceptive practices and sexual behaviour in Europe. *Eur.J. Contracept. Reprod. Health Care* 2008; 13 (4): 362-75.
13. Lopez L.M., Steiner M.J., Grimes D.A., Schulz K.F. Strategies for communicating contraceptive effectiveness. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (2): CD006964.
14. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World contraceptive use 2007. Accessed 5 August 2009 from: http://www.n.org/esa/population/publications/contraceptive2007/contraceptive_2007_table.pdf
15. Westhoff C.L., Heartwell S., Edwards S., Ziemann M., Stuart G., Cwiak C. et al. Oral contraceptive discontinuation: do side effects matter? *Am.J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196 (4): 412. e1-6; discussion 412. e6-7.
16. Gilliam M.L., Neustadt A., Kozloski M., Mistretta S., Tilmon S., Godfrey E. Adherence and acceptability of the contraceptive ring compared the pill among students: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115: 503-10.
17. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J.R., Schweppe K.W., Thijssen J.H. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008; 61 (1-2): 171-80.
18. Kulier R., Helmerhorst F.M., Maitra N., Gulmezoglu A.M. Effectiveness and acceptability of progestogens in combined oral contraceptives — a systematic review. *Reprod Health.* 2004; 1: 1.
19. Stanczyk F.Z., Archer D.F. Gestodene: a review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations. *Contraception.* 2014; 89 (4): 242-52.
20. Höchel J., Schuett B., Ludwig M., Zurch C. Implications of different application sites on the bioavailability of a transdermal contraceptive patch containing ethinyl estradiol and gestodene: an open-label, randomized, crossover study. *Int.J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2014; 52 (10): 856-66.
21. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet. Gynecol.* 2010; 15 (1): 206-18.
22. Wong C.L., Farquhar C., Roberts H., Proctor M. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (2): CD002120.
23. Dmitrovic R., Kunselman A.R., Legro R.S. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of

primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119 (6): 1143-50.

24. Farquhar C., Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (4): CD000154.

25. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int.J. Endocrinol. Metab.* 2013; 11 (1): 41-7.

26. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br.J. Cancer.* 2006; 95: 385-9.

27. Lukanova A., Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14: 98-107.

28. Havrilesky L.J., Gierisch J.M., Moorman P.G., Coeytaux R.R., Urrutia R.P., Lowery W.J. et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep).* 2013; 212: 1-514.

29. Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliot A.M., Angus V., Iversen L., Lee A. Cancer risk among users of oral contraceptive: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study. *Br.Med. J.* 2007; 335 (7621): 651.

30. Unanyan A.L., Arakelov S.E., Polonskaya L.S., Guriev T.D., Alimov B.A., Baburin D.V., Kadyrova, A. E., Bonetsky B.A., Kossovich Y.M. Use of oral contraceptives in women with overweight // *Obstet. Gynecol.* 2012; 12: 100-104.

Застосування комбінованих пероральних контрацептивів для збереження репродуктивного здоров'я

П.М. Веропотвелян, В.В. Радченко, Т.Л. Железякова, С.А. Журавльова, Н.С. Єльчанинова

Представлено сучасні погляди на роль гормональної контрацепції, яка призначається з контрацептивною та лікувальною метою. Розглянуто особливості призначення різних за гестагенним компонентом комбінованих оральних контрацептивів. Такі лікарські препарати, до складу яких входить гестоден, відрізняються хорошою переносимістю і оптимальним контролем менструального циклу, що дає можливість широко їх застосовувати як засіб першого вибору в загальній популяції жінок. Їхнє використання при спільному прийнятті рішення лікаря і пацієнтки є запорукою успішного і безпечного методу контрацепції.

Ключові слова: репродуктивна функція, регулювання народжуваності, гормональні контрацептиви, етинілестрадіол, гестоден.

The use of combined oral contraceptives for saving reproductive health

P.N. Veropotvelyan, V.V. Radchenko, T.L. Zhelezayakova, S.A. Zhuravlev, N.S. Elchaninova

Current views on the role of hormonal contraceptive administered with contraceptive and therapeutic purposes are presents. The features of the destination different progestogens component of combined oral contraceptives. These drugs, which include gestodene, have good tolerability and optimal control of the menstrual cycle, allowing them widely used as a first choice in the general population of women. Their use in the joint decision of the doctor and the patient is the key to successful and safe method of contraception.

Keywords: reproductive function, regulation of fertility, hormonal contraceptives, ethinylestradiol, gestodene.